

Целью нашей работы была разработка противогрибкового геля с эфирными маслами в качестве активного ингредиента. Полученные реологические свойства позволяют подтвердить использование карбомера как основы в концентрации 1%. Осмотическая активность и pH коррелируют с требованиями для медицинского применения мягких лекарственных форм для лечения грибковых заболеваний. Была предложена технология производства геля.

Материал и методы. Для определения термостабильности были взяты 6 стеклянных трубок, диаметром 15 мм и высотой 150 мм. Пробирки были заполнены 8-10 мл пробы и поставлены в термостат ТС-80М-2, при температуре $42,5 \pm 2,50^\circ\text{C}$ в течение 7 дней. После этого образцы были переданы на 7 дней в холодильник при температуре $6 \pm 20^\circ\text{C}$, а затем в течение 3 дней они хранились при комнатной температуре. Устойчивость определялась визуально, если нет расслоения в пробирках, то проба может считаться стабильной.

Результаты и обсуждение. Разработан состав гелевой композиции и технология его приготовления, также составлены технологические схемы производства. Гель разработан с использованием масел в промышленных условиях. Входящие в состав геля вспомогательные вещества обеспечивают необходимые физико-химические свойства. На основе физико-химических и технологических исследований, разработана технология изготовления геля, которая предусматривает конкретный порядок и введение температуры.

Выводы. Разработаны оптимальный состав и технология геля с противогрибковой активностью. Определена оптимальная концентрация гелеобразователя – карбомера 1%.

Ключевые слова: мягкая лекарственная форма, технология, противогрибковая активность, реологические свойства, карбомер.

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616.131-005.6

Ш.С. АКТАЕВА

Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента РК, г. Алматы

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Представленный обзор относительно венозных тромбозов (ВТЭ) свидетельствует о трудности диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозов легочных артерий (ТЭЛА) из-за отсутствия специфических проявлений заболевания. Необходимо оценить факторы риска в развитии ВТЭ и результаты инструментальных исследований для верификации диагноза ТГВ и ТЭЛА. При этом ультразвуковое исследование с компрессией является надежным и неинвазивным методом диагностики ТГВ. При подозрении на ТЭЛА уровень артериального давления, состояние правого желудочка по данным эхокардиографического исследования и биохимические маркеры повреждения миокарда, такие как тропонин и мозговой натрийуретический пептид, являются надежными критериями в оценке степени тяжести заболевания. Кроме того, внедрение в клинику электронной шкалы тяжести состояния ТЭЛА является важным шагом для быстрой и оперативной оценки состояния больного и определения неотложной терапевтической тактики.

Ключевые слова: тромбоз легочных артерий, факторы риска.

Тромбоз легочных артерий (ТЭЛА) – довольно часто встречающееся заболевание в условиях сердечно-легочной реанимации, которое сопровождается развитием обратимой, но потенциально острой жизнеугрожающей недостаточности правого желудочка (НПЖ). Диагностика ТЭЛА очень сложная и часто пропускается из-за отсутствия специфических клинических симптомов. Однако ранняя диагностика является фундаментальной, так как немедленно начатое лечение высокоэффективно и спасает больных от смерти и инвалидизации [1].

ТЭЛА и тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей являются двумя клиническими проявлениями венозной тромбозной болезни (ВТЭ) и имеют общие предрасполагающие факторы. ТЭЛА в большинстве случаев является осложнением ТГВ. Установлено, что среди больных с проксимальным ТГВ приблизительно в 50% случаев выявляются признаки ТЭЛА при сканировании легких [2]. С другой стороны, у 70% больных с ТЭЛА выявляется ТГВ нижних конечностей при использовании чувствительных методов диагностики [3, 4]. Поэтому ТЭЛА и ТГВ считаются одной болезнью, названной ВТЭ, однако клинические проявления ТЭЛА отличаются от симптоматики ТГВ. При этом риск развития смерти, связанной с ВТЭ болезнью

у больных с острой или рецидивирующей ТЭЛА, гораздо выше по сравнению с больными, у которых имеется только ТГВ [5]. По данным проспективных когортных исследований, летальность от острой ТЭЛА колеблется от 7 до 11%. Частота повторных эпизодов заболевания примерно в три раза больше после ТЭЛА, по сравнению с больными, у которых были только проявления в виде ТГВ (около 60% после ТЭЛА, по сравнению с 20% после ТГВ) [6].

ТЭЛА может возникнуть у пациентов без каких-либо определенных предрасполагающих факторов, однако наличие одного или нескольких факторов, как правило, обнаруживается у больных с ТЭЛА. Следовательно, ТЭЛА в большинстве случаев является вторичным заболеванием. В то же время, согласно данным международного регистра кооперативный легочной эмболии (ICOPER), доля пациентов с идиопатической или неспровоцированной ТЭЛА составляет около 20% [7].

В настоящее время ВТЭ рассматривается как результат взаимодействия между собой двух групп факторов: факторов, связанных с состоянием пациента, и факторов окружающей среды [8]. Факторы, связанные с состоянием больного, как правило, являются постоянными, тогда как факторы окружающей среды (ФОС) чаще являются временными (табл. 1).

Таблица 1 – Предрасполагающие факторы для ВТЭ

Факторы риска	Риски, связанные с состоянием больного	Риски, связанные с ФОС
Сильные ФР (относительный шанс >10)		
Переломы (бедрала или н/к)		+
Замена бедренного или коленного суставов		+
Большие операции		+
Большая травма		+
Повреждение спинного мозга		+
Умеренные ФР (относительный шанс 2-9)		
Артроскопическая хирургия колена		+
Наличие центрального катетера		+
Химиотерапия		+
ХСН и ДН	+	
Заместительная гормональная терапия	+	
Рак	+	
Прием оральных контрацептивов	+	
Инсульты с параличем	+	
Беременность и послеродовой период		+
ВТЭ в анамнезе	+	
Тромбофилии	+	
Слабые ФР (относительный шанс <2)		
Постельный режим >3 дней		+
Длительная вынужденная иммобилизация (длительное сидение в машине или в самолете)		+
Возраст старше 60 лет	+	
Лапароскопическая операция (холецистэктомия)		+
Ожирение	+	
Беременность до родов	+	
Варикозные вены	+	

Как видно из таблицы 1, предрасполагающие факторы, связанные с состоянием пациента, включают возраст, наличие в анамнезе предыдущих ВТЭ, активный рак, неврологические заболевания с парезами конечностей, состояния, вызывающие длительный постельный режим, например, острая сердечная или дыхательная недостаточность, врожденные или приобретенные тромбофилии, гормональная терапия или терапия оральными контрацептивами. Частота ВТЭ значительно возрастает с возрастом, как в случае идиопатической, так и при вторичной ТЭЛА [9].

Установлено, что около 65% пациентов больных с ТЭЛА составляют больные в возрасте 60 лет и старше. ВТЭ в восемь раз чаще наблюдаются у людей старше 80 по сравнению с пациентами 50 лет [10]. Выявление наличия и оценка относительной значимости предрасполагающих факторов являются важными в оценке клинической вероятности при диагностике и для принятия решения относительно способов первичной профилактики. В то же время данные недавнего исследования с участием 358 больниц из 32 стран показали,

что только 58,5% и 39,5% пациентов соответственно из группы риска ВТЭ в терапевтических и хирургических отделениях получали адекватную профилактику [11]. Наличие определенной связи между развитием идиопатической ТЭЛА и сердечно-сосудистыми событиями, включая инфаркт миокарда и инсульт, возобновило интерес к изучению связи между артериальными и венозными тромбозами [12].

Большинство пациентов с ТГВ не имеет симптоматику, однако у определенной части больных с проксимальным ТГВ все же имеется симптоматика в виде отеков н/к и т.п. При этом проксимальный ТГВ с клиническими проявлениями нередко осложняется развитием ТЭЛА в 40-50%. Полагают, что ТЭЛА развивается спустя 3-7 дней после начала ТГВ и может привести к смерти больного в течение 1 ч после появления первых симптомов в 10% случаев. При этом диагноз, как правило, не устанавливается в большинстве смертельных случаев. ТЭЛА нередко проявляется в виде шока или гипотензии в 5-10% случаев, однако в большинстве, т.е. 50% случаев, без шокового состояния, но с признаками дисфункции или недостаточности правого желудочка (НПЖ), которая указывает на плохой прогноз [10]. После эпизода ТЭЛА полное исчезновение дефектов перфузии в легких происходит примерно у 2/3 всех больных ТЭЛА. Большинство смертельных случаев (90%) наблюдается у нелеченных пациентов из-за неправильной диагностики. Смертность среди леченных больных ТЭЛА составляет менее 10%, а хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) среди уже леченных больных выявляется у 0,5-5% пациентов [2, 3, 10].

Частота рецидивов ВТЭ не зависит от начальных клинических проявлений ВТЭ (ТГВ или ТЭЛА), обычно выше у пациентов с идиопатической формой ВТЭ. Риск смертельной ТЭЛА выше у больных с рецидивирующими формами ВТЭ. Без антикоагулянтной терапии у 50% пациентов с симптоматическим проксимальным ТГВ или ТЭЛА развивается повторный тромбоз в течение 3 месяцев [10, 11, 13].

Патофизиология. В результате острой ТЭЛА возникают, в первую очередь, гемодинамические нарушения при стенозе просвета легочной артерии на 30-50% [14]. Крупные или множественные мелкие эмболии приводят к резкому увеличению легочного сосудистого сопротивления, нередко с развитием внезапной смерти больного

Таблица 2 – Основные маркеры, необходимые для стратификации риска острой ТЭЛА

Клинические маркеры	Шок или гипотензия*
Маркеры дисфункции ПЖ	Дилатация ПЖ, гипокинез или увеличение давления в ЛА Дилатация ПЖ на спиральной КТ Повышение NT-proBNP Повышение давления в правых отделах при катетеризации
Маркеры повреждения миокарда	Положительные тропонины Т и I
*Снижение АД ниже 90 мм рт.ст. или падение АД ≥ 40 мм рт.ст. больше чем на 15 мин. при отсутствии аритмии и сепсиса	

Таблица 3 – Стратификация риска развития ранней смертности, связанной с ТЭЛА

		Маркеры риска			Возможное лечение
		клинические (шок, гипотензия)	дисфункция ПЖ	повреждения миокарда	
Высокий (клинически массивная ТЭЛА) >15%		+	(+)*	(+)*	Тромболизис/тромбэктомия
Невысокий	Промежуточный 3–5%	–	+	+	Госпитализация
			+	–	
			–	+	
	Низкий <1%	–	–	–	Ранняя выписка из стационара или амбулаторное лечение

*При наличии шока или гипотензии нет необходимости подтверждать правожелудочковую недостаточность для высокого риска смертности, связанную с ТЭЛА

Таблица 4 – Количественные предикторы степени тяжести ТЭЛА

Предикторы	
Демографические характеристики	
Возраст в годах	Возраст в годах + 10
Мужской пол	
Сопутствующие заболевания	
Рак	+30
Сердечная недостаточность	+10
Хроническое заболевание легких	+10
Клинические данные	
Пульс ≥ 110 в мин	+20
Систолическое артериальное давление <100 mmHg	+30
Частота дыхания ≥ 30 /мин	+20
Температура <36°C	+20
Изменение психического состояния*	+60
Насыщение артериальной крови кислородом <90%	+20

* Определяется как дезориентация, летаргия, ступор или кома

в результате острой недостаточности правого желудочка (ПЖ). Кроме того, смерть может наступить в результате диастолической дисфункции левого желудочка, так как повышение давления в полости правого желудочка способствует выдавливанию межжелудочковой перегородки влево, тем самым уменьшая полость левого желудочка [15].

Вторичная дестабилизация гемодинамики может развиваться в течение первых 24–48 часов в результате повторных рецидивирующих эмболий, ухудшающих функцию ПЖ, что наблюдается у недиагностированных или неадекватно леченных больных с ВТЭ. При этом наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний влияет на прогноз больных [16, 17, 18].

Тяжесть ТЭЛА. Оценка тяжести состояния больного является важной для определения прогноза в плане развития ранней смертности, связанной с ТЭЛА, но не для оценки анатомической локализации тромботического процесса. Известно, что ранее выделяли три категории больных – с массивной, субмассивной и немассивной ТЭЛА, что в ходе клинического наблюдения оказалось несколько ошибочным. Поэтому в 2008 году Европейское общество кардиологов предложило отказаться от старой классификации и стратифицировать согласно уровню развития ранней смерти как в больнице, так и в течение 30 дней и позже на основании маркеров риска. Для практической цели выделены 3 группы маркеров (табл. 2) [19].

При этом срочная клиническая оценка у постели больного на предмет наличия или отсутствия важных клинических маркеров позволяет разделить больных на следующие категории: с высокой степенью риска и не-

высокого риска ТЭЛА (табл. 3). Эта классификация также должна быть применена у пациентов с подозрением ТЭЛА, что позволяет оптимизировать диагностическую стратегию и начало своевременной терапии.

Как видно из таблицы 3, к группе больных с высоким риском относятся больные с жизнеугрожающими состояниями, требующие конкретных диагностических и лечебных стратегий, при которых краткосрочная смертность составляет 15% [19]. Больные невысокого риска стратифицируются в зависимости от наличия маркеров дисфункции и повреждения ПЖ на промежуточную и низкую степени риска. Промежуточный риск ТЭЛА может быть установлен при наличии лишь положительных маркеров

повреждения или дисфункции ПЖ. Низкий риск ТЭЛА устанавливается, когда все проверенные маркеры дисфункции или повреждения ПЖ отрицательные (краткосрочная смертность, связанная с ТЭЛА, составляет 1%). Эти данные показывают важность ключевых маркеров дисфункции или повреждения ПЖ, которые были использованы в соответствующих клинических испытаниях и оценивали прогноз пациентов с ТЭЛА.

В последние годы предлагают использовать электронные количественные предикторы в баллах PESI (pulmonary embolism severity index) в режиме онлайн, которые позволяют быстро за считанные минуты определить степень тяжести больных с ТЭЛА, что представлено в таблице 4. Как видно из таблицы 4, степень тяжести больных ТЭЛА определяют: демографические показатели, сопутствующие заболевания и показатели настоящего клинического состояния. При этом каждому показателю присваивается количественная оценка, и тяжесть определяется по сумме полученных баллов (20).

Согласно данной стратификации выделяют 5 групп больных. Группы больных ТЭЛА низкого и очень низкого риска развития фатальных и нефатальных осложнений: класс I и класс II, которые имеют 30-дневную летальность $\leq 1,6\%$ и $\leq 3,5\%$, соответственно. Больные высокого риска: IV класс и V класс характеризуются высоким уровнем смертности и других нежелательных прогностических исходов. Установлено, что пациенты IV и V класса имеют 30-дневную смертность в 24,5% с частотой нефатального кардиогенного шока и остановки сердечной деятельности в 5,3% случаев.

Общий балл для данного пациента получается сумми-

рованием возраста пациента в годах и баллов за каждые указанные характеристики в количественных баллах

- 65 – класс I, очень низкий риск;
- 66–85 – класс II, низкий риск;
- 86–105 – класс III, промежуточного риска;
- 06–125 – IV класс, высокий риск;
- 125 – V класс B, очень высокий риск.

Таким образом, представленный обзор относительно проблемы патофизиологии ТГВ и ТЭЛА, а также оценка степени тяжести заболевания с помощью клинических маркеров Европейского общества кардиологов и последних электронных шкал является важным шагом для быстрой и оперативной оценки состояния больного и определения терапевтической тактики. Важно сказать, что указанная модель внедрена в клиническую практику реанимационного отделения нашей больницы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157–164
- 2 Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223–225
- 3 Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow. *Natural history, pathophysiology, and diagnosis*. *Chest* 2002;122:1440–1456
- 4 Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl. 1): 122–130
- 5 Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88: 407–414
- 5 Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197–1199
- 7 Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389
- 8 Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245–1248
- 9 Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. *Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale*. *Thromb Haemost* 2000;83:657–660
- 10 Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997;157:1665–1670
- 11 Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387–394
- 12 Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:77–83
- 13 McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28: 288–294
- 14 Harris P, Heath D. Pulmonary embolism. In: Harris P, Heath D, eds. *Pulmonary Circulation*. London: Churchill Livingstone, 1996. – P 552–554.
- 15 Wiedemann HP, Matthay RA. Acute right heart failure. *Crit Care Clin* 1985;1: 631–661

16 Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23–33

17 Morpurgo M, Marzagalli M. Death in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed *Pulmonary Embolism*. New York: Marcel Dekker, 1994. P. 107–114

18 Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209–217

19 Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism *European Heart Journal* (2008) 29, 2276–2315

20 Aujesky D., Obrosky S., Stone RA. et al Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1041–1046

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Ш.С. АҚТАЕВА

Алматы қ. Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының орталық клиникалық ауруханасы

ӨКПЕ АРТЕРИЯСЫНЫҢ ТРОМБОЭМБОЛИЯСЫНЫҢ АУЫРЛЫҚ ДӘРЕЖЕСІН ЗАМАНАУИ СТРАТИФИКАЦИЯЛАУ

Венозды тромбоэмболияға қатысты (ВТЭ) ұсынылған шолу аурудың спецификалық байқалмауынан терең орналасқан веналар тромбозын (ТВТ) және өкпе артериясының тромбоэмболиясын диагностикалаудың қиындықтарын көрсетеді. ВТЭ-ның даму қаупі факторы мен ТВТ және ӨАТЭ диагнозын анықтауға арналған аспаптық зерттеу жүргізуді бағалау қажет. Осыған орай компрессиясы бар ультрадыбыстық зерттеу ТВТ-ны диагностикалаудағы сенімді және инвазивті емес әдіс болып табылады. ӨАТЭ бар екендігіне күдік туғызған жағдайда артериялық қысым, эхокардиографиялық зерттеу мәліметтері бойынша оң жақ қарыншаның жай-күйі және миокард зақымдануының тропонин және мидың натриуретикалық пептиді сияқты биохимиялық маркерлері аурудың ауырлық дәрежесін бағалаудағы сенімді критерийі болып табылады.

Сондай-ақ клиникаға ӨАТЭ жағдайы ауырлығының электрондық шкаласын енгізу науқастың жағдайын жылдам әрі шұғыл бағалауға және кезек күттірмейтін терапия тәсілін анықтауда маңызды қадам болып табылады.

Негізгі сөздер: өкпе артериясының тромбоэмболиясы, қауіп қатер факторлары.

S U M M A R Y

Sh.S. AKTAYEVA

Central Clinical Hospital of Medical Center of President's Affairs Administration of Republic of Kazakhstan, Almaty c.

MODERN RISK STRATIFICATION OF SEVERITY OF PULMONARY EMBOLISM

Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) are two separate pathologic manifestations of VTE. Presented review describes difficulty of diagnosis of DVT (DVT) and (PE) due to the lack of specific symptoms of the disease. It is important to evaluate the risk factors in the development of VTE and further investigations for verification of diagnosis of DVT and PE. Compressive ultrasound (CUS) is safe and non-invasive method for diagnosing DVT. In case of subsection of PE: level of blood pressure, dysfunction of right ventricle and biochemical markers of myocardial injury, such as troponin and brain natriuretic peptide is reliable criteria in assessing the severity of the disease. Electronic system of pulmonary embolism severity index (PESI) is an important tool for assessment of the patient status and determines the emergency treatment strategies.

Key words: prognosis; pulmonary embolism.